

51

Int. Cl. 2:

C 07 D 277/42

A 61 K 31/425

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

DEUTSCHES PATENTAMT



(F9)

= GB 1 505 020

DT 25 31 606 A 1

Patentsanmeldung

11

Offenlegungsschrift 25 31 606

21

Aktenzeichen:

P 25 31 606.7

22

Anmeldetag:

15. 7. 75

43

Offenlegungstag:

3. 2. 77

30

Unionspriorität:

32 33 31

54

Bezeichnung:

Substituierte 2-Phenylimino-thiazoline, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Ektoparasitizide

71

Anmelder:

Bayer AG, 5090 Leverkusen

72

Erfinder:

Enders, Edgar, Dr., 5000 Köln; Stendel, Wilhelm, Dr., 5600 Wuppertal

DT 25 31 606 A 1

BEST AVAILABLE COPY

1. 77 609 885/1124

16/90

509 Leverkusen. Bayerwerk

Er-lz
Ia(Pha)

14. JULI 1975

Substituierte 2-Phenylimino-thiazoline,
Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung
als Ektoparasitizide

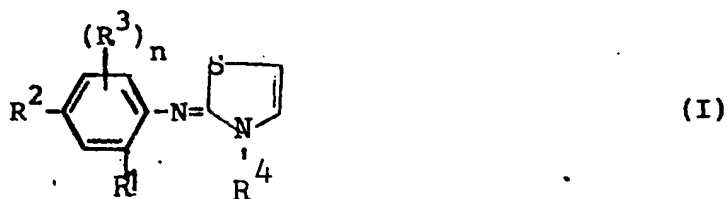
Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte 2-Phenylimino-thiazoline, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Ektoparasitizide.

Es ist bereits bekannt geworden, daß 2-Phenylimino-thiazolin-Verbindungen als Wirkstoffe in Schädlingsbekämpfungsmitteln eingesetzt werden können (siehe dazu Deutsche Auslegeschrift 1 218 210 und Schweiz. Patentschrift 439 858).

Die Verbindungen der vorgenannten Schutzrechtsveröffentlichungen sind jedoch gegenüber tierischen Ektoparasiten und speziell Zecken unwirksam.

Die den vorliegenden erfindungsgemäßen Wirkstoffen strukturell nächstliegende Verbindung aus Schweiz. Patentschrift 439 858 wird im Anmeldungstext mit erfindungsgemäßen Wirkstoffen im Hinblick auf ihre tickizide Wirksamkeit verglichen.

Es wurde gefunden, daß die neuen substituierten 2-Phenylimino-thiazoline der allgemeinen Formel I



in welcher

R^1 und R^2

gleich oder verschieden sein können und für gegebenenfalls substituiertes Alkyl stehen

R^3

für gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder Halogen steht,

R^4

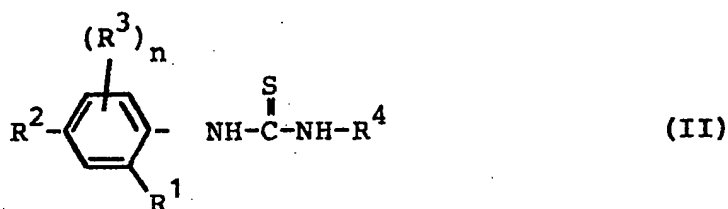
für Alkyl, Cycloalkyl oder Alkenyl steht und

n

für eine ganze Zahl von 0 bis 2 steht,

starke ektoparasitizide Wirkung insbesondere gegen Acariden aufweisen.

Weiterhin wurde gefunden, daß man die substituierten 2-Phenylimino-thiazoline der Formel (I) erhält, wenn man substituierte Phenylthioharnstoffe der Formel II



in welcher

R^1, R^2, R^3, R^4

und n

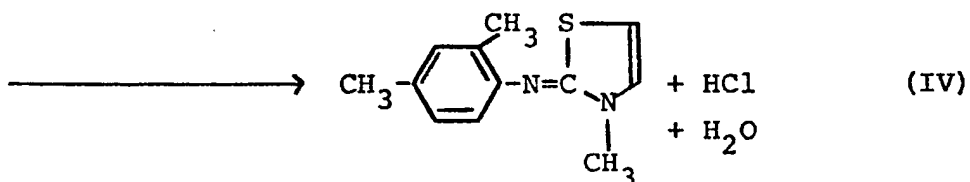
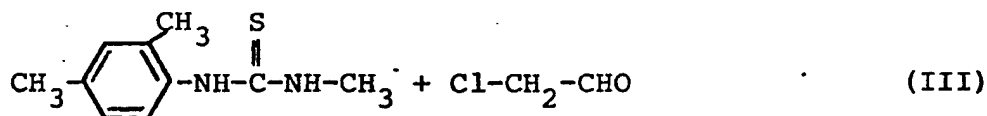
die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Halogenacetaldehyd oder Halogenacetaldehyd abspaltenden Verbindungen umgesetzt.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen neuen substituierten 2-Phenylimino-thiazoline im Gegensatz zu den strukturell eng verwandten Thiazolin-Verbindungen aus der Schweizerischen Patentschrift 439 858 eine stark ausgeprägte ektoparasitizide Wirkung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen somit eine Bereicherung der Technik dar.

Verwendet man N-(2,4-Dimethyl-phenyl)-N'-methyl-thioharnstoff und Chloracetaldehyd als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



Die dabei entstehende Salzsäure wird durch Basen (z.B. mit NaOH) gebunden.

In der Formel I steht als gegebenenfalls substituiertes Alkyl R^1 , R^2 und R^3 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielshaft seien gegebenenfalls substituiertes Methyl, Äthyl, n.- und i.-Propyl, n.-, i.- und t.-Butyl, genannt.

Als Alkyl R^4 steht geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielshaft seien gegebenenfalls substituiertes Methyl, Äthyl, n.- und i.-Propyl, n.-, i.- und t.-Butyl, genannt.

Als Alkenyl R^4 steht geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit vorzugsweise 2 bis 6, insbesondere 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielshaft seien Vinyl, Allyl, Crotyl, Methallyl, β,β -Dimethylvinyl und Buten-(3)-yl-(1) genannt.

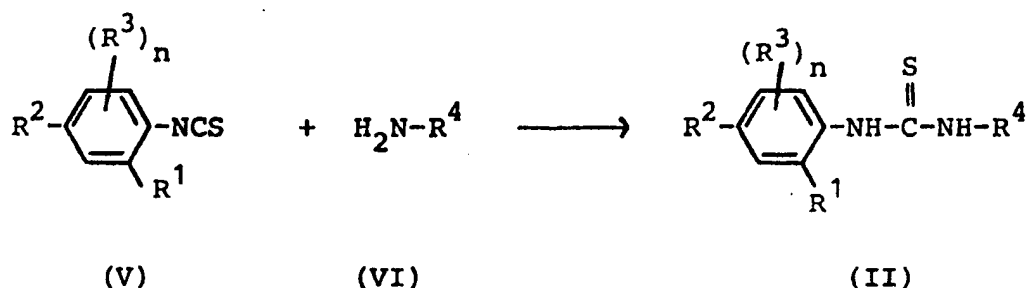
Als Halogen R^3 steht in der allgemeinen Formel (I) vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom und Jod, insbesondere Chlor und Brom.

Als Cycloalkyl R^4 steht mono-, bi- und tricyclisches Cycloalkyl mit vorzugsweise 3 bis 10, insbesondere 3, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Bicyclo [2.2.1] heptyl, Bicyclo [2.2.2.] octyl und Adamantyl genannt.

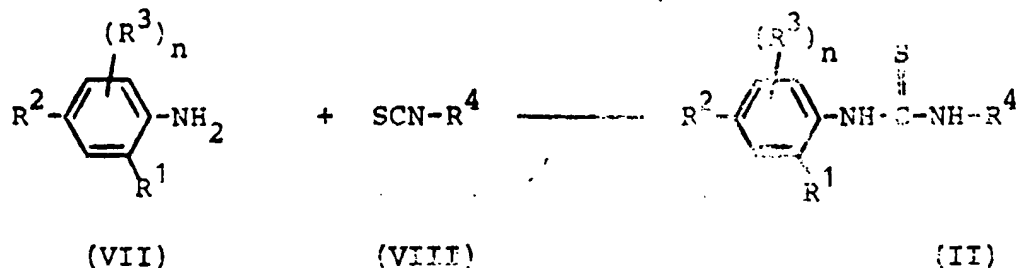
Die Alkyl-Reste R^1 , R^2 und R^3 der Formel (I) können einen oder mehrere, vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Substituenten tragen. Als Substituenten seien beispielhaft aufgeführt:

Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Äthoxy, n.- und i.-Propyloxy und n.-, i.- und t.-Butyloxy; Alkyl-thio mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylthio, Äthylthio, n.- und i.-Propylthio und n.-, i.- und t.-Butylthio.

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten substituierten Phenylthioharnstoffe der allgemeinen Formel (II) sind bekannt und können nach bekannten Methoden in einfacher Weise hergestellt werden, entweder durch Umsetzung von substituierten Phenylisothiocyanaten der allgemeinen Formel (V) mit aliphatischen Aminen der allgemeinen Formel (VI):



oder durch Umsetzung von substituierten Phenylaminen der allgemeinen Formel (VII) mit Alkyl- oder Alkenylisothiocyanater der allgemeinen Formel (VIII):



wobei die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 sowie n in den allgemeinen Formeln (V), (VI), (VII) und (VIII) die oben angegebene Bedeutung besitzen.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Halogenacetaldehyde bzw. Halogenacetaldehyd-abspaltenden Verbindungen sind bereits bekannt.

Als Beispiele für die erfindungsgemäß als Ausgangsprodukte eingesetzten substituierten Phenylthioharnstoffe der Formel (II) seien genannt:

N-(2,4-Dimethyl-phenyl)-N'-methyl-thioharnstoff

"	" -äthyl-	"
"	" -propyl-	"
"	" -isopropyl-	"
"	" -allyl-	"
"	" -methallyl-	"
"	" -crotyl-	"
"	" -cyclopropyl-	"
"	" -butyl-	"
"	" -tert.-butyl-	"

N-(2-Methyl-4-äthyl-phenyl)-N'-methyl-thioharnstoff

" " -äthyl- "

" " -allyl- "

N-(2-Äthyl-4-methyl-phenyl)-N'-methyl- "

" " -äthyl- "

N-(2,4-Diäthyl-phenyl)-N'-methyl-thioharnstoff

" -N'-äthyl- "

N-(2,4,5-Trimethyl-phenyl)-N'-methyl-thioharnstoff

" " -äthyl- "

" " -allyl- "

" " -cyclopropyl- "

N-(2,3,4-Trimethyl-phenyl)-N'-methyl-thioharnstoff

" " -äthyl- "

" " -methallyl- "

N-(2,4,6-Trimethyl-phenyl)-N'-methyl-thioharnstoff

N-(3-Methyl-2,4-diäthyl-phenyl)-N'-methyl-thioharnstoff

N-(5-Methyl-2,4-diäthyl-phenyl)-N'-methyl-thioharnstoff

N-(5-Chlor-2,4-dimethyl-phenyl)-N'-methyl-thioharnstoff

N-(2,3,4,5-Tetramethyl-phenyl)-N'-methyl-thioharnstoff

Als Beispiele für die erfindungsgemäß als Ausgangsprodukte eingesetzten Halogenacetaldehyde oder Halogenacetaldehyd-abspaltenden Verbindungen seien genannt:

Chloracetaldehyd, Bromacetaldehyd, Chloracetaldehyd-dimethyl-acetal, Bromacetaldehyd-diäthylacetal, Methyl-(1,2-dichlor-äthyl)-äther, Äthyl-(1,2-dichlor-äthyl)-äther, 2-Chlormethyl-1,3-dioxolan.

Als Beispiele für die bei der Herstellung der Verbindungen der Formel (II) eingesetzten Ausgangsverbindungen der Formel (VII) seien genannt:

2,4-Dimethylanilin	3-Methyl-2,4-diäthyl-anilin
2-Methyl-4-äthyl-anilin	5-Methyl-2,4-diäthylanilin
2-Methyl-4-propylanilin	5-Chlor-2,4-dimethylanilin
2-Methyl-4-butyl-anilin	5-Brom-2,4-dimethyl-anilin
2-Methyl-4-isopropyl-anilin	5-Fluor-2,4-dimethyl-anilin
2-Methyl-4-isobutyl-anilin	2,5-Dimethyl-4-chlor-anilin
2-Methyl-4-sek.-butyl-anilin	2,3,4,5-Tetramethyl-anilin
2-Methyl-4-tert.-butyl-anilin	2-Äthyl-3,4-dimethyl-anilin
2-Äthyl-4-methyl-anilin	2-Methyl-4-methoxymethyl-anilin
2,4-Diäthylanilin	4-Methyl-2-methoxymethyl-anilin
2-Äthyl-4-isopropylanilin	4-Methyl-2-methylthiomethyl-anilin
2-Äthyl-4-tert.-butyl-anilin	
2,4-Diisopropyl-anilin	
2,4-Di-sek.-butyl-anilin	
2,4-Di-tert.-butyl-anilin	
2,4,5-Trimethyl-anilin	
2,3,4-Trimethyl-anilin	
2,4,6-Trimethyl-anilin	

Als Beispiele für Alkyl- bzw. Alkenyl-amine der allgemeinen Formel (VI) seien genannt:

Methylamin	Allylamin
Äthylamin	Methallylamin
Propylamin	Crotylamin
Isopropylamin	Cyclopropylamin
Butylamin	
sek.-Butylamin	
Isobutylamin	
tert.-Butylamin	

Die Herstellung der Isothiocyanate der Formeln (V) bzw. (VIII) aus den Arylaminen der Formel (VII) bzw. Alkylaminen der Formel (VI) kann nach bekannten Methoden erfolgen, beispielsweise durch Umsetzung von Arylaminen der Formel (VII) mit Thiophosgen oder durch Umsetzung von N-Aryl- oder N-Alkyl-dithiocarbonsauren Salzen mit Phosgen oder Oxydationsmitteln gemäß den Angaben in Houben-Weyl 'Methoden der Organischen Chemie', Band IX, Seiten 867 bis 878. Die Umsetzung der Isothiocyanate der Formeln (V) bzw. (VIII) mit den Aminen der Formeln (VII) bzw. (VI) zu den Thioharnstoffen der Formel (II) kann durch Erhitzen in indifferenten Lösungsmitteln oder in der Schmelze mit oder ohne Zusatz von basischen Katalysatoren wie Triäthylamin erfolgen (s. Houben-Weyl 'Methoden der Organischen Chemie', Band IX, Seiten 889 bis 891).

Erfindungsgemäß werden die substituierten Phenylthioharnstoffe der allgemeinen Formel II mit Halogenacetaldehyd oder Halogenacetaldehyd-abspaltenden Verbindungen zu den Wirkstoffen der allgemeinen Formel I umgesetzt.

Die Umsetzung der substituierten Phenylthioharnstoffe der Formel II mit Halogenacetaldehyd oder Halogenacetaldehyd-abspaltenden Verbindungen erfolgt vorzugsweise in einem Lösungsmittel unter Zusatz eines säurebindenden Mittels.

Als Lösungsmittel können beispielsweise verwendet werden: Alkohole wie Methanol, Äthanol, Butanol; Ketone wie Aceton, Butanon, Methyl-isopropyl-ke-ton, Äther wie 1,2-Dimethoxy-äthan, Diisopropyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Carbonsäurederivate wie Acetonitril, Essigsäureäthylester, Dimethylformamid, Aromaten wie Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol; Aliphaten und Cycloaliphaten wie Benzine und Ligroine mit Siedebereichen zwischen 60° bis 180°C, Cyclohexan; Chloraliphaten wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlormethan, 1,2-Dichloräthan.

Als säurebindende Mittel können beispielsweise verwendet werden: anorganische Basen wie Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Trinatriumphosphat, Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd oder organische Basen wie beispielsweise Triäthylamin oder Benzyl-dimethylamin.

Zur Umsetzung von substituierten Phenylthioharnstoffen der Formel II mit Halogenacetaldehyden oder Halogenacetaldehyd-abspaltenden Verbindungen werden äquimolare oder annähernd äquimolare Mengen der beiden Komponenten verwendet, insbesondere kann es zweckmäßig sein, einen geringen Überschuß (1 bis 15 Mol-%) an Halogenacetaldehyd oder Halogenacetaldehyd-abspaltende Verbindung einzusetzen. Hierzu wird der substituierte Phenylthioharnstoff der Formel (II) in einem Lösungsmittel gelöst oder suspendiert und der Halogenacetaldehyd oder die Halogenacetaldehyd-abspaltende Verbindung langsam zugegeben. Das säurebindende Mittel kann dabei ebenfalls mit vorgelegt oder auch erst nachträglich zugegeben werden. Die Umsetzung wird bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, beispielsweise 150°C , durchgeführt; der bevorzugte Temperaturbereich liegt bei 20°C bis 80°C .

Die Aufarbeitung der Ansätze erfolgt zweckmäßig durch Vermischen mit Wasser zur Entfernung der Salze, Extraktion des Reaktionsproduktes mit einem in Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel und Kristallisation oder Destillation. Bei genügend hohem Schmelzpunkt des Reaktionsproduktes kann die wässrige Suspension durch Filtration und Trocknung direkt aufgearbeitet werden.

Arbeitet man bei der Kondensationsreaktion ohne Zusatz eines säurebindenden Mittels, so können die 2-Arylimino-3-alkylthiazoline auch in Form ihrer Salze, beispielsweise der Hydrochloride isoliert werden. Andererseits können die in Form der Basen isolierten 2-Arylimino-3-alkylthiazoline auch nach-

träglich durch Umsetzen mit anorganischen oder organischen Säuren in ihre Salze übergeführt werden, beispielsweise in die Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Phosphate, Formiate, Oxalate, Succinate, Trifluoracetate, Benzolsulfonate, Naphthalin-1,5-disulfate.

Als Beispiele für die erfindungsgemäß herstellbaren 2-Arylamino-3-alkyl-thiazoline der allgemeinen Formel (I) seien die folgenden genannt:

2-(2,4-Dimethyl-phenylimino)-3-methyl-thiazolin
2-(2,4,5-Trimethyl-phenylimino)-3-methyl-thiazolin
2-(2,4-Diaethyl-phenylimino)-3-methyl-thiazolin
2-(2,4-Dimethyl-phenylimino)-3-aethyl-thiazolin
2-(2,4-Dimethyl-phenylimino)-3-propyl-thiazolin
2-(2,4-Dimethyl-phenylimino)-3-isopropyl-thiazolin
2-(2,4-Dimethyl-phenylimino)-3-butyl-thiazolin
2-(2,4-Dimethyl-phenylimino)-3-isobutyl-thiazolin
2-(2,4-Dimethyl-phenylimino)-3-tert-butyl-thiazolin
2-(2,4-Dimethyl-phenylimino)-3-allyl-thiazolin
2-(2,4-Dimethyl-phenylimino)-3-methallyl-thiazolin
2-(2,4-Dimethyl-phenylimino)-3-crotyl-thiazolin
2-(2,4-Dimethyl-phenylimino)-3-($\beta\beta$ -dimethyl-vinyl)-thiazolin
2-(2-Aethyl-4-methyl-phenylimino)-3-methyl-thiazolin
2-(2-Methyl-4-aethyl-phenylimino)-3-methyl-thiazolin
2-(2,4-Dimethyl-5-chlor-phenylimino)-3-methyl-thiazolin
2-(2,3,4-Trimethyl-phenylimino)-3-methyl-thiazolin
2-(2,3,4,5-Tetramethyl-phenylimino)-3-methyl-thiazolin
2-(2,4,6-Trimethyl-phenylimino)-3-methyl-thiazolin
2-(2-Methyl-4-isopropyl-phenylimini)-3-methyl-thiazolin
2-(2-tert. Butyl-4-methyl-phenylimino)-3-methyl-thiazolin
2-(2,4-Di-isopropyl-phenylimino)-3-methyl-thiazolin
2-(2,4-Diaethyl-phenylimino)-3-allyl-thiazolin
2-(4-Methyl-2-methoxymethyl-phenylimino)-3-methyl-thiazolin
2-(4-Methyl-2-methylthiomethyl-phenylimino)-3-methyl-thiazolin.

NAC

2531606

.M.

Die neuen Wirkstoffe der allgemeinen Formel (I) sowie ihre Salze weisen starke acarizide Wirkung auf, besonders gegen Acariden, die als tierische Ektoparasiten domestizierte Tiere, wie Rinder, Schafe und Kaninchen befallen. Gleichzeitig haben die 2-Arylimino-3-alkylthiazoline nur eine geringe Warmblütertoxizität. Sie eignen sich daher gut zur Bekämpfung von tierischen Ektoparasiten aus der Klasse der Acariden. Darüber hinaus besitzen sie jedoch auch Wirkung gegen Insekten.

Beispielsweise seien genannt: Räudemilben, Läuse und Dipteren sowie deren Larven.

Als wirtschaftlich wichtige Ektoparasiten, die besonders in tropischen und subtropischen Ländern eine große Rolle spielen, seien genannt: die australische und südamerikanische Rinderzecke *Boophilus microplus*, die südafrikanische Rinderzecke *Boophilus decoloratus*, beide aus der Familie der Ixodidae.

Im Laufe der Zeit sind insbesondere Zecken gegen die als Bekämpfungsmittel bisher verwendeten Phosphorsäureester und Carbamate resistent geworden, so daß der Bekämpfungserfolg in vielen Gebieten in wachsendem Maße infrage gestellt wird. Zur Sicherung einer wirtschaftlichen Viehhaltung in den Befallsgebieten besteht ein dringender Bedarf an Mitteln, mit denen alle Entwicklungsstadien, also Larven, Nymphen, Metanymphen und Adulti auch resistenter Stämme, beispielsweise des Genus *Boophilus* sicher bekämpft werden können. In hohem Maße gegen die bisher verwendeten Phosphorsäureester resistent sind beispielsweise in Australien der Mackay-Stamm, der Biarra-Stamm und der Mt-Alford-Stamm von *Boophilus microplus*.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind sowohl gegen die normal-empfindlichen, als auch gegen die resistenten Stämme, z.B. von *Boophilus*, gleich gut wirksam. Sie wirken in üblicher Applikation am Wirtstier sowohl direkt auf alle am Tier parasitierenden Formen als auch stark ovizid auf die adulten Formen, so daß der Vermehrungszyclus der Zecken sowohl in der parasitischen Phase auf dem Tier als auch in der nicht parasitären Phase unterbrochen wird. Die Eiablage wird unterbunden, die Entwicklung und das Schlüpfen inhibiert. Hervorzuheben sind insbesondere der schnell eintretende erregende Effekt auf alle parasitierenden Formen, die ihre Saughaltung aufgeben, in unphysiologischer Weise auf dem Wirtstier umherwandern, abfallen und schließlich sterben (detaching effect) sowie insbesondere auch die gute Wirkung gegen die erfahrungsgemäß schwer bekämpfbaren Metanymphenstadien.

Ferner wirken sie in der gleichen Art auf alle Entwicklungsstadien mehrwirtiger Zecken wie z.B. *Amblyomma* spp. *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Hämaphysalis* spp., *Dermacentor* spp.

Ein detaching effect zeigt sich auch bei Insekten, beispielsweise bei Läusen, wie *Hämatopinus* spp. und bei Dipteren wie *Melophagus ovinus*.

Je nach der vorgesehenen Applikationsform können die neuen Wirkstoffe in die praxisüblichen Formulierungen übergeführt werden, wie beispielsweise Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Pulver, Pasten und Granulate. Diese werden in bekannter Weise hergestellt, z.B. durch Vermischen der Wirkstoffe mit Streckmitteln, d.h. flüssigen Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Mitverwendung von oberflächenaktiven Mitteln, also Emulgier- und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Falle der Verwendung von Wasser als Streckmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Als Lösungsmittel kommen z.B. infrage: Aromaten (z.B. Xylol, Benzol, Orthodichlorbenzol, Trichlorbenzol) Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Alkohole (z.B. Methanol, Äthanol, Isopropanol, Butanol), stark polare Lösungsmittel wie Dimethylformamid, N-Methyl-pyrrolidon, Dimethyl-sulfoxyd sowie auch Wasser.

Als feste Trägerstoffe seien genannt: natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische anorganische Trägerstoffe (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate); als Emulgiermittel: sowohl nichtionogene als auch anionische oder kationische Emulgatoren wie z.B. Polyoxyäthylen-Fettsäure ester, Polyoxyäthylen-Fettalkoholäther, z.B. Alkyl-aryl-polyglykoläther; Alkylsulfonate und Arylsulfonate, quartäre Ammoniumsalze mit längeren Alkylresten. Als Dispergiermittel seien genannt: Lignin, Sulfitablaugen und Methylcellulose.

Die Formulierungen enthalten im allgemeinen zwischen 0,1 und 95 Gew.-% Wirkstoff, vorzugsweise zwischen 0,5 bis 90 Gew.-%. Die Anwendungskonzentrationen werden aus den Formulierungen (s.o.) durch Verdünnen mit Wasser hergestellt. Sie können je nach der Anwendungsform, in einem großen Bereich variiert werden und liegen zwischen 10 und 50.000 ppm (g/g), vorzugsweise zwischen 50 und 500 ppm.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, z.B. durch Besprühen (spray), Gießen (pour on), Vernebeln oder durch Bad (dip).

Den Formulierungen oder den anwendungsfertigen Lösungen können noch sonstige Hilfsmittel oder Wirkstoffe, wie Desinfektionsmittel oder speziell geeignete Insektizide, zugemischt werden.

Die wässrigen Lösungen bzw. Emulsionen der erfindungsgemäßen Wirkstoffe besitzen unter Praxisbedingungen eine gute Stabilität, so daß die gebrauchsfertigen Anwendungsformen auch bei längerem Stehen und in einem pH-Bereich von 7 - 9 drei Monate und länger wirksam bleiben.

Zeckentest

Lösungsmittel: 35 Gewichtsteile Aethylenglykolmonomethylaether
35 Gewichtsteile Nonylphenolpolykolaether

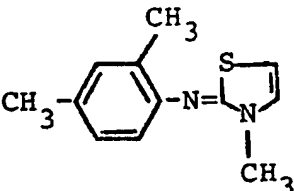
Zwecks Herstellung einer geeigneten Formulierung vermischt man drei Gewichtsteile Wirkstoff mit sieben Teilen des oben angegebenen Lösungsmittel-Emulgator-Gemisches und verdünnt das so erhaltene Emulsionskonzentrat mit Wasser auf die jeweils gewünschte Konzentration.

In diese Wirkstoffzubereitungen werden adulte, vollgesogene Zeckenweibchen der Arten *Boophilus microplus* (sensibel bzw. resistent) eine Minute lang getaucht. Nach dem Tauchen von je 10 weiblichen Exemplaren der verschiedenen Zeckenarten überführt man diese in Petrischalen, deren Boden mit einer entsprechend großen Filterscheibe belegt ist.

Nach 10 Tagen wird die Wirksamkeit der Wirkstoffzubereitung bestimmt durch Ermittlung der Hemmung der Eiablage gegenüber unbehandelten Kontrollzecken. Die Wirkung drückt man in Prozent aus, wobei 100 % bedeutet, daß keine Eier mehr abgelegt wurden und 0 % besagt, daß die Zecken Eier in normaler Menge ablegten.

Untersuchter Wirkstoff, geprüfte Konzentration, getestete Parasiten und erhaltene Befunde gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

.15.

	Wirkstoff- konzentr. in ppm.	Wirkung auf Boophilus microplus (Biarra- Stamm) in %
Verbindung		
2-(3-methyl-phenyl)- imino-3,4-dimethyl- thiazolidin	10.000	0
bekannt	1.000	0
aus Schweiz. Pat. 439 858	100	0
	10.000	100
	3.000	100
	1.000	100
	300	100
	100	100
	30	100
	10	100
	3	> 50
	1	< 50
erfindungsgemäße Verbindung	0,3	0

BeispielIn vivo-Zeckentest an *Boophilus microplus*

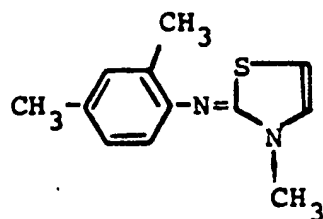
3 Teile Wirkstoff werden mit 7 Teilen eines Gemisches aus gleichen Gewichtsteilen Äthylenglykolmonomethyläther und Nonylphenylpolyglykoläther vermischt. Das so erhaltene Emulsionskonzentrat wird mit Wasser auf die jeweils gewünschte Anwendungskonzentration verdünnt.

Mit der so erhaltenen Wirkstoffzubereitung werden Rinder besprüht, die mit resistenten Zeckenlarven der Art *Boophilus microplus*, Biarra-Stamm, mehrfach (Infektion 12 mal im Abstand von 2 Tagen) infiziert worden sind.

Die Wirkung der Wirkstoffzubereitung wird bestimmt durch Ermittlung der Zahl der auf den behandelten Rindern zur Entwicklung kommenden adulten weiblichen Zecken. Diese Zahl wird verglichen mit der Zahl von adulten weiblichen Zecken, die auf unbehandelten Rindern zur Entwicklung kommen. Eine Verbindung ist umso wirksamer, je weniger weibliche Zecken nach der Behandlung zur Entwicklung kommen.

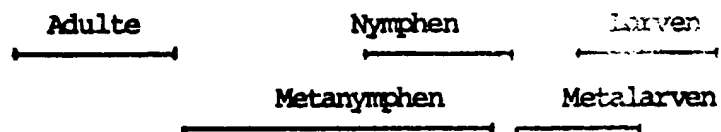
Als Maß für die Stärke des Befalls vor der Behandlung wird die Zahl der adulten Weibchen benutzt, die bei behandelten und unbehandelten Tieren in den letzten drei Tagen vor dem Behandlungszeitpunkt zur Entwicklung kommen.

Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel



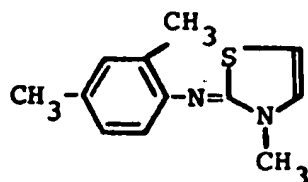
im pour-on Verfahren bei verschiedenen Konzentrationen gegenüber *Boophilus microplus* (Biarra-Stamm). Alle Entwicklungsstadien *in vivo* (Rind)

Wirkstoffkonzentration in mg/kg		Zahl der Zecken mit fertilen Gelegen								Wirkung in %
	Tage vor Behandl. -2 - +0	Tage nach Behandlung								
		+1-3	4-6	7-9	10-12	13-15	16-18	19-21	Σ +1-21	
10	342	0	0	0	0	0	0	0	0	100
Kontr.	2004	2414	2377	1716	126	363	133	101	7230	-



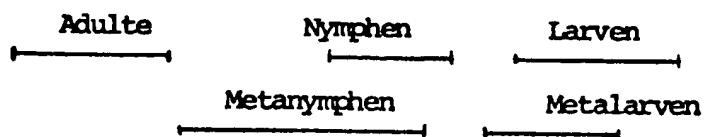
Ungefähres Entwicklungsstadium zum Zeitpunkt der Behandlung

Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel



im Handspray bei verschiedenen Konzentrationen gegenüber *Boophilus microplus* (Biarra-Stamm). (Alle Entwicklungsstadien in vivo (Rind)).

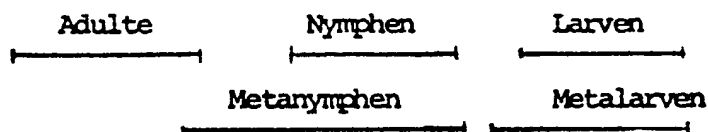
Wirkstoffkonzentration in ppm	Zahl der Zecken mit fertilen Gelegen									Wirkung in %
	Tage vor Behandl. -2 - +0	Tage nach Behandlung								
		+1-3	4-6	7-9	10-12	13-15	16-18	19-21	Σ+1-+21	
500	1361	0	0	0	0	0	0	0	0	100
250	1140	0	0	0	0	0	0	0	0	100
125	414	2	0	0	0	0	0	0	0	99,96
Kontr.	2004	2414	2377	1716	126	363	133	101	7230	-



Ungefähres Entwicklungsstadium zum Zeitpunkt der Behandlung

Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung gemäß Beispiel 3
im Handspray gegenüber *Boophilus microplus* (Biarra Stamm).
Alle Entwicklungsstadien in vivo (Rind).

Wirkstoffkonzentration in ppm	Zahl der Zecken mit fertilen Gelegen									Wirkung in %
	Tage vor Behandl. -2 - +0	Tage nach Behandlung								
		+1-3	4-6	7-9	10-12	13-15	16-18	19-21	$\Sigma +1-+21$	
250	1079	5	0	0	0	0	0	0	5	99,9
Kontr.	1856	1461	862	1008	478	92	42	29	3972	-

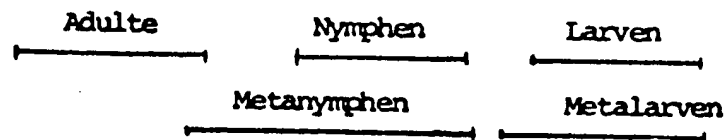


Ungefähres Entwicklungsstadium zum Zeitpunkt der Behandlung

- 40 -

Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung gemäß Beispiel 4
im Handspray gegenüber *Boophilus microplus* (Biarra Stamm).
Alle Entwicklungsstadien in vivo (Rind).

Wirkstoffkonzentration in ppm	Zahl der Zecken mit fertilen Gelegen									Wirkung in %
	Tage vor Behandl. -2 - +0	Tage nach Behandlung								
		+1-3	4-6	7-9	10-12	13-15	16-18	19-21	$\Sigma +1 \rightarrow 21$	
1000	40	0	0	0	0	0	0	0	0	100
Kontr.	1401	1040	829	1106	477	405	204	50	4111	-



Ungefähres Entwicklungsstadium zum Zeitpunkt der Behandlung

Beispiel 1:2-(2,4-Dimethyl-phenyl)-imino-3-methyl-thiazolin

100 g N-(2,4-Dimethyl-phenyl)-N'-methyl-thioharnstoff werden in 400 ml Aceton suspendiert und bei 10°C bis 15°C 90 g einer 45%igen wässrigen Lösung von Chloracet-aldehyd zugetropft. Danach wird der Ansatz 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt und anschließend das Aceton weitgehend abdestilliert. Den Rückstand verrührt man mit 1,5 l Wasser und 50 ml 45 %iger Natronlauge, nimmt das ölige Reaktionsprodukt mit Methylenchlorid auf, trocknet über Kaliumcarbonat und fraktioniert: Kp 145-150°C/0,5 Torr, Ausbeute 96 g; 86% d.Th. Die Verbindung kristallisiert beim Animpfen oder längeren Stehen.

Der als Ausgangsverbindung verwendete N-(2,4-Dimethyl-phenyl)-N'-methyl-thioharnstoff kann in folgender Weise hergestellt werden:

200 g 4-Amino-1,3-dimethylbenzol werden in 200 ml Dioxan und 100 ml Triäthylamin gelöst und 124 g Methylisothiocyanat zugegeben. Wenn die exotherme Reaktion beendet ist und der Nachweis des Amins durch Diazotierungsreaktion negativ ausfällt, verdünnt man mit 1 l warmem Wasser und 500 ml Essigsäure, saugt das Reaktionsprodukt ab und wäscht mit Wasser und Methanol. Ausbeute 282 g; 90 % d.Th.; F: 150 - 152°C.

Beispiel 2:2-(2,4-Dimethyl-phenyl)-imino-3-methyl-thiazolin

150 g N-(2,4-Dimethyl-phenyl)-N'-methyl-thioharnstoff werden in 800 ml Aceton gelöst und 200 g fein gepulvertes Kaliumcarbonat sowie 60 ml Wasser zugegeben. Anschließend tropft man

bei 10 - 15°C 117 g Methyl-(1,2-dichlor-äthyl)-äther (94%ig) zu. Danach wird der Ansatz noch 1 Stunde bei 50°C gerührt, danach von den Salzen abfiltriert und das Acetonfiltrat mit 4 l Wasser mit 100 ml 45%iger Natronlauge verrührt. Das abgeschiedene Öl wird mit Methylenchlorid aufgenommen, die Methylenchlorid-Phase mehrmals mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und das Methylenchlorid abdestilliert. Man erhält 150 g öliges Reaktionsprodukt, das mit 500 ml Petroläther bei -10°C verrührt und durch Animpfen zur Kristallisation gebracht wird. Man filtriert, wäscht mit vorgekühltem Petroläther (Kp 40-60°C) und trocknet i.Vak. Ausbeute 130 g; 76% d.Th. F: 42 - 43°C. Nach gaschromatografischer Analyse ist die so hergestellte Verbindung 98,5%ig.

NMR und IR-Spektren sowie die Elementaranalyse stehen mit der angenommenen Konstitution im Einklang.

Beispiel 3:

2-(2,4,5-Trimethyl-phenyl)-imino-3-methyl-thiazolin

30 g N-(2,4,5-Trimethyl-phenyl)-N'-methyl-thioharnstoff werden in 250 ml Aceton gelöst und 40 g Kaliumcarbonat sowie 20 ml Wasser zugegeben. Dann werden bei 10°C 22 g Methyl-(1,2-dichlor-äthyl)-äther (92%ig) zugetropft. Man rührt 2 Stunden bei 50°C und gießt dann in 2 l Wasser und 50 ml 45%iger Natronlauge. Das ausgefallene ölige Reaktionsprodukt wird mit Methylenchlorid aufgenommen, der Extrakt mehrmals mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und fraktioniert: K_p : 163-168°C/ 0,7 Torr, Ausbeute 27 g; 81 % d.Theorie.

Die Verbindung kristallisiert beim Stehen.

Der als Ausgangsmaterial verwendete Thioharnstoff kann folgendermaßen hergestellt werden:

180 g 5-Amino-1,2,4-trimethylbenzol werden in 200 ml Methylenchlorid gelöst und bei 15 - 20°C zu einem Gemisch aus 208 g Thiophosgen, 600 ml Methylenchlorid, 500 ml Wasser und 180 g Calciumcarbonat zugetropft. Anschließend erwärmt man unter Rückfluß bis die Kohlendioxyd-Entwicklung beendet ist. Danach wird filtriert, die Methylenchlorid-Phase abgetrennt, über Kaliumcarbonat getrocknet und fraktioniert: Kp: 132 - 136°C/5,0 Torr, Ausbeute 203 g 2,4,5-Trimethylphenylisothiocyanat.

100 g 2,4,5-Trimethyl-phenylisothiocyanat werden bei 10°C in eine Lösung von 47 g Methylamin in 400 ml Methanol eingetragen. Man rührt 12 Stunden bei 20°C und erwärmt noch 1 Stunde unter Rückfluß. Danach wird der Ansatz mit 1 l Wasser verdünnt, das Reaktionsprodukt abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Ausbeute 130 g N-(2,4,5-Trimethyl-phenyl)-N'-methyl-thioharnstoff (85 % d. Th.), F: 181 - 182°C.

Alternativ kann die gleiche Verbindung auch nach folgendem Verfahren hergestellt werden:

150 g 5-Amino-1,2,4-trimethyl-benzol werden in 100 ml Dioxan und 150 ml Triäthylamin gelöst und weiter 84 g Methylsenföl zugegeben. Die Reaktion verläuft exotherm und man läßt bis zum Rückfluß kommen. Sobald das Amin durch Diazotierungsreaktion nicht mehr nachweisbar ist, wird der Ansatz mit 1 l Waschbenzin (Kp: 60-80°C) verdünnt, auf 20°C gekühlt und das Reaktionsprodukt abgesaugt. Ausbeute 217 g N-(2,4,5-Trimethyl-phenyl)-N'-methyl-thioharnstoff (94 % d. Th.), F: 179 - 181°C.

Beispiel 42-(2,4-Diaethyl-phenylimino)-3-methyl-thiazolin

30 g N-(2,4-Diaethyl-phenyl)-N'-methyl-thioharnstoff werden in 250 ml Aceton angerührt und 27 g Chloracetaldehyd (45%ige wässrige Lösung) zugetropft. Dann wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend das Aceton abdestilliert. Den Rückstand verrührt man mit 250 ml Methylenchlorid und 60 ml 20%iger Natronlauge, trennt die Methylenchloridschicht ab, wäscht zweimal mit 200 ml Wasser, trocknet über Kaliumcarbonat und fraktioniert.

Kp: 149-153°C/0,4 Torr; Ausbeute 25,0 g; 75 % d. Th. Das Destillat erstarrt beim Stehen.

Der als Ausgangsmaterial verwendete Thioharnstoff kann aus 2,4-Diäthylamin mit Methylisothiocyanat hergestellt werden wie in Beispiel 3 angegeben; F: 132 - 134°C.

Beispiel 5:2-(2,4-Dimethyl-phenylimino)-3-äthyl-thiazolin

30,0 g N-(2,4-Dimethyl-phenyl)-N'-äthyl-thioharnstoff werden mit 250 ml Aceton verrührt und 27,0 g Chloracetaldehyd (45%ige wässrige Lösung) langsam zugegeben. Danach erhitzt man 2 Stunden unter Rückfluß und destilliert das Aceton anschließend weitgehend ab. Der Rückstand wird mit 250 ml Methylenchlorid und 60 ml 20%iger Natronlauge verrührt, die Methylenchloridschicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und fraktioniert. Kp: 147-152°C/0,8 Torr; Ausbeute 25,0 g; 75 % d.Th.

Analog können die folgenden Thiazolinderivate hergestellt werden:

2-(2,4-Dimethyl-phenylimino)-3-propyl-thiazolin

Kp: 155-162°C/0,5 Torr;

2-(2,4-Dimethyl-phenylimino)-3-allyl-thiazolin

Kp: 153-156°C/0,6 Torr;

2-(2-Methyl-4-äthyl-phenylimino)-3-methyl-thiazolin

Kp: 146-150°C/0,4 Torr;

2-(2,4,5-Trimethyl-phenylimino)-3-äthyl-thiazolin

Kp: 165-173°C/0,9 Torr.

Die als Ausgangsmaterialien erforderlichen N-Aryl-N'-alkylthioharnstoffe können nach den in Beispiel 1 und 3 beschriebenen Verfahren hergestellt werden; es sind dies die folgenden Verbindungen:

N-(2,4-Dimethyl-phenyl)-N'-äthyl-thioharnstoff

F: 77-79°C;

N-(2,4-Dimethyl-phenyl)-N'-propyl-thioharnstoff

F: 66-68°C;

N-(2,4-Dimethyl-phenyl)-N'-allyl-thioharnstoff

F: 58-60°C;

N-(2-Methyl-4-äthyl-phenyl)-N'-methyl-thioharnstoff

F: 127-128°C;

N-(2,4,5-Trimethyl-phenyl)-N'-äthyl-thioharnstoff

F: 133-135°C.

Analog Beispiel 5 können die folgenden Thiazolinderivate hergestellt werden:

2-(2-Äthyl-4-methyl-phenyl-imino)-3-methyl-thiazolin

Kp 149-152°C / 1.0 Torr

2-(2-Methyl-4-tert-butyl-phenylimino)-3-methyl-thiazolin

Kp 169-173°C / 1.1 Torr

2-(2,5-Dimethyl-4-chlor-phenylimino)-3-methyl-thiazolin

Kp 168-170°C / 1.0 Torr; erstarrt

2-(2,4-Dimethyl-5-chlor-phenylimino)-3-methyl-thiazolin

Kp 176-180°C / 1.7 Torr

Folgende weitere als Ausgangsmaterialien erforderliche N-Aryl-N'alkylthioharnstoffe können gemäß Beispiel 1 und 3 hergestellt werden:

N-(2-Äthyl-4-methyl-phenyl)-N'-methyl-thioharnstoff

F: 126-128°C

N-(2-Methyl-4-tert.butyl-phenyl)-N'-methyl-thioharnstoff

F: 166-167°C

N-(2,5-Dimethyl-4-chlor-phenyl)-N'-methyl-thioharnstoff

F: 144-146°C

N-(2,4-Dimethyl-5-chlor-phenyl)-N'-methyl-thioharnstoff

F: 173-174°C

Patentansprüche:

1) Substituierte 2-Phenylimino-thiazoline der Formel I



in welcher

R¹ und R²

gleich oder verschieden sein können und für gegebenenfalls substituiertes Alkyl stehen

R³

für gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder Halogen steht,

R⁴

für Alkyl, Cycloalkyl oder Alkenyl steht

und

n

für eine ganze Zahl von 0 bis 2 steht

und deren Salze.

2) Substituierte 2-Phenylimino-thiazoline der Formel Ia



in welcher

R^I und R^{II}

gleich oder verschieden sein können und für Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen stehen,

R^{III}

für Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Chlor steht,

R^{IV}

für Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder für Alkenyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen steht,

und

n für eine ganze Zahl von 0 bis 2 steht,
und deren Salze.

3) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



in welcher

R¹ und R²

gleich oder verschieden sein können und für gegebenfalls substituiertes Alkyl stehen

R³

für gegebenfalls substituiertes Alkyl oder Halogen steht

R⁴

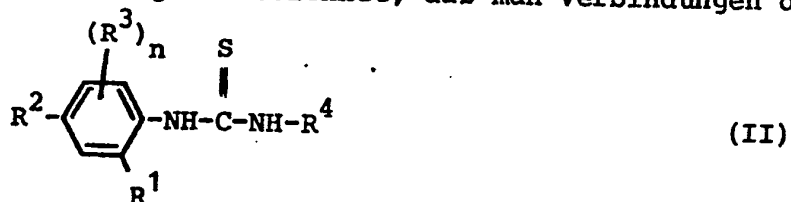
für Alkyl, Cycloalkyl oder Alkenyl steht

und

n

für eine ganze Zahl von 0 bis 2 steht,

dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel



in welcher

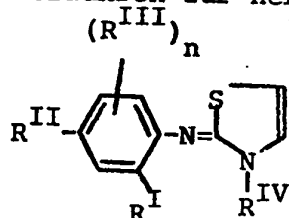
R¹, R², R³,

R⁴ und n

die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Halogenacetaldehyd der Halogenacetaldehyd-abspaltenden Verbindungen umgesetzt und die Endprodukte gegebenfalls mit Säuren in ihre Salze überführt.

4) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



(Ia)

in welcher

R^I und R^{II}

R^{III}

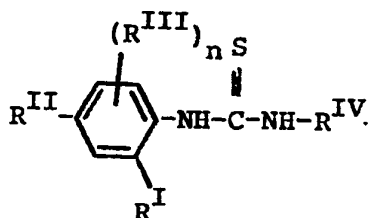
R^{IV}

und

n

und deren Salzen,

dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel



(IIa)

in welcher

R^I, R^{II}, R^{III},

R^{IV}

und n die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Chloracetaldehyd oder Chloracetaldehyd-abspaltenden Verbindungen umgesetzt und die Endprodukte gegebenenfalls mit Säuren in ihre Salze überführt.

5) Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem substituierten 2-Phenyl-imino-thiazolin gemäß Anspruch 1.

- 6) Verfahren zur Herstellung von ektoparasitiziden Mitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man substituierte 2-Phenyliminothiazoline gemäß Anspruch 1 mit inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen vermischt.
- 7) Verfahren zur Bekämpfung und Vernichtung von Ektoparasiten auf dem Tierkleid von davon befallenen warmblütigen Tieren, dadurch gekennzeichnet, daß man substituierte 2-Phenyliminothiazoline gemäß Anspruch 1 einwirken läßt.

11

Le A 16 533

- 27 -

ORIGINAL INSPECTED
609885/1124

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.